

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑪ **DE 3830060 A1**

⑳ Aktenzeichen: P 38 30 060.5
㉔ Anmeldetag: 3. 9. 88
㉕ Offenlegungstag: 15. 3. 90

㉙ Int. Cl. 5:
C07D 235/18

C 07 D 235/02
C 07 D 401/12
A 61 K 31/415
A 61 K 31/44
A 61 K 31/535
A 61 K 31/445
// (C07D 401/12,
235:18,213:63)

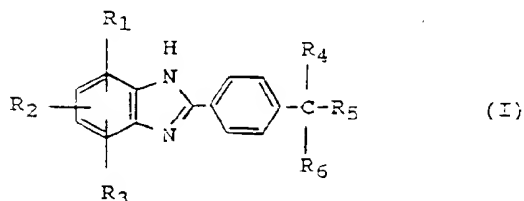
DE 3830060 A1

㉚ Anmelder:
Boehringer Mannheim GmbH, 6800 Mannheim, DE

㉚ Erfinder:
Saal, Wolfgang von der, Dr.rer.nat., 6940 Weinheim,
DE; Mertens, Alfred, Dr.rer.nat., 6905 Schriesheim,
DE; Böhm, Erwin, Dr.med., 6802 Ladenburg, DE

㉛ 2-Phenylbenzimidazole - Verfahren zu ihrer Herstellung sowie diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

Verbindungen der Formel I

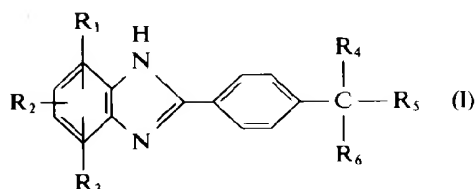


in der
R₁ bis R₆ übliche Substituenten darstellen, Verfahren zu ih-
rer Herstellung und Arzneimittel, die diese Verbindungen
enthalten, mit inhibierender Wirkung auf die Erythrozyten-
aggregation.

DE 3830060 A1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft 2-Phenylbenzimidazole der allgemeinen Formel I,



in der

R₁, R₂, R₃ gleich oder verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Halogen-, Nitro-, Amino-, Formyl-, Hydroxy-, Mercapto-, Cyanogruppe, eine durch eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Benzyl-, Pyridinyl-, Alkylsulfon-, Trifluormethylsulfon-, Alkylcarbonyl-, Cyanalkyl-, Hydroxyalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxyalkyl-, Alkoxyalkylgruppe substituierte Hydroxygruppe, eine durch eine oder zwei Alkylsulfon-, Trifluormethylsulfon-, Alkylcarbonyl-, Formyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Alkylgruppen substituierte Aminogruppe, eine durch eine Alkyl-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituierte Formylgruppe, eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Piperidino-, Morpholino- oder Thiomorpholinogruppe substituierte Sulfon-, Alkylthio-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe bedeuten können, oder in der zwei zueinander ortho-ständige Substituenten R₂ und R₃ zusammen mit den C-Atomen, an die sie gebunden sind, einen fünf- oder sechsgliedrigen Ring bilden, wobei jedoch R₁, R₂ und R₃ nicht gleichzeitig ein Wasserstoffatom bedeuten,

R₄ eine Methyl-, Cyano-, Aminocarbonyl- oder Aminomethylgruppe bedeutet,

R₅ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe bedeutet,

R₆ eine Alkyl- oder Cycloalkylgruppe bedeutet, oder

R₅ und R₆ zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen Cycloalkylring bedeuten,

deren Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze anorganischer und organischer Säuren, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

Für den Fall, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I ein Asymmetriezentrum oder eine Asymmetrieebene besitzen, sind auch die optisch aktiven Formen und racemischen Gemische dieser Verbindungen Gegenstand der Erfindung.

Diese Verbindungen der vorliegenden Erfindung weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere wirken sie hemmend auf die Erythrozytenaggregation und können somit Verwendung finden zur Behandlung von Krankheiten, bei denen in der Pathogenese die Erythrozytenaggregation eine wichtige Rolle spielt, wie z. B. periphere, coronare und cerebrale Durchblutungsstörungen, Schockzustände, usw. Die Verbindungen beeinflussen darüber hinaus die Thrombozytenfunktion, steigern die Herzkraft und wirken blutdrucksenkend.

Einige Verbindungen ähnlich der allgemeinen Formel I, die von der vorliegenden Erfindung nicht umfaßt werden, sind als Arzneimittel bekannt.

2-(4-(1,1-Dimethylethyl)phenyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und der Methylester dieser Verbindung sind beschrieben in den Patentanmeldungen BE 9 04 421 (30. Juni 1986), BE 9 03 251 (18. März 1986), DE 35 33 308 (27. März 1986), BE 9 03 254 (18. März 1986), alle vom Centre International de Recherches Dermatologiques). Die Verbindungen sind dermatologisch wirksam.

2-(4-(1,1-Dimethylethyl)phenyl)-1H-benzimidazol ist in der Patentanmeldung DE 27 54 299 (8. Juni 1978, Kanebo Ltd.) mit entzündungshemmender Wirkung und in I. Batula (Rhein-Chemie, Rheinau), Croat. Chim. Acta. 45, 297, als Zwischenprodukt beschrieben.

Die anderen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind neu und Gegenstand dieser Erfindung.

Bedeutung in der allgemeinen Formel I einer oder mehrerer der Substituenten R₁, R₂, R₃ eine Alkyl-, Alkynyl-, Alkenyl-, Alkoxy-, Alkenyloxy-, Alkynyloxy-, Alkylsulfonyloxy-, Hydroxyalkoxy-, Dialkylaminoalkyl-, Alkylcarbonyloxy-, Cyanalkyloxy-, Carboxyalkyloxy-, Alkylcarbonylalkyloxy-, Alkoxyalkyloxy-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylsulfonylamino-, Alkylcarbonylamino-, Alkylaminocarbonylamino-, Alkylcarbonyl-, Alkoxyalkyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Alkylaminosulfonyl-, Alkylthio-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe, so versteht man unter den Begriffen "Alkyl-", "Alkenyl-" oder "Alkynyl-" verzweigte oder unverzweigte Ketten mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt versteht man darunter die Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, i-Propyl-, n-Butyl-, i-Butyl-, tert.-Butyl-, Pentyl- und Hexylgruppe, die Methoxy-, Ethoxy-, n-Propyloxy-, i-Propyloxy-, Allyloxy-, i-Butenyloxy-, Propinyloxy-, n-Butyloxy-, tert.-Butyloxy-, i-Butyloxy-, n-Pentyloxy-, n-Hexyloxy-, Methylsulfonyloxy-, Ethylsulfonyloxy-, n-Propylsulfonyloxy-, i-Propylsulfonyloxy-, Methylcarbonyloxy-, Ethylcarbonyloxy-, Propylcarbonyloxy-, Cyanethyloxy-, Carboxyethoxy-, Ethoxycarbonylethoxy-, Methoxycarbonylethoxy-, Methoxyethyloxy-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Acetyl-, Propionyl-, Methylsulfonylamino-, Ethylsulfonylamino-, n-Propylsulfonylamino-, i-Propylsulfonylamino-, Acetylaminocarbonylamino-, Propionylaminocarbonylamino-, Acetyl-, Propionyl-, Methylaminocarbonyl-, Ethylaminocarbonyl-, Propylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Diethylaminocarbonyl-, Methylaminosulfonyl-, Ethylaminosulfonyl-, Methylthio-, Ethylthio-, Propylthio-, Methylsulfinyl-, Ethylsulfinyl-, Propylsulfinyl-, Methylsulfonyl-, Ethylsulfonyl- oder Propylsulfonylgruppe.

Weitere Substituenten R_1 , R_2 , R_3 , die bevorzugt sind, sind die Phenylgruppe, die Phenyloxy-, Pyridinyloxy- und die Benzyloxygruppe, Halogenatome wie Fluor, Chlor oder Brom, die Nitro-, Amino-, Formyl-, Hydroxy-, Mercapto-, Cyano-, Formylamino-, Piperidinosulfonyl-, Morpholinosulfonyl- und die Thiomorpholinosulfonylgruppe und das Wasserstoffatom.

Bilden ortho-ständige Substituenten R_1 und R_2 zusammen mit den C-Atomen, an die sie gebunden sind einen fünf- oder sechsgliedrigen Ring, so resultieren daraus Bicyclen unter denen man die Methylendioxyphenyl, die Ethylendioxyphenyl- und die Tetrahydronaphthylgruppe versteht.

Insbesondere sind bevorzugt für

R_1 das Wasserstoffatom, die Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, i-Propyl-, n-Butyl-, tert.-Butyl-, Fluor-, Chlor-, Brom-, Nitro-, Amino-, Hydroxy-, Mercapto-, Formyl-, Cyano-, Formylamino-, Carboxy-, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy-, Allyloxy-, i-Butenyloxy-, Propargyloxy-, Cyanmethyloxy-, Ethoxycarbonylmethoxy-, Aminocarbonyl-, C_1-C_3 -Dialkylamino-, C_1-C_3 -Alkyl-mercapto-, C_1-C_3 -Alkylsulfinyl-, C_1-C_3 -Alkylsulfonyl-, C_1-C_3 -Alkylsulfonyloxy-, die Trifluormethyl-, die Phenyl-, Phenyloxy-, Pyridinyloxy- und die Benzyloxygruppe,

R_2 das Wasserstoffatom, eine C_1-C_4 -Alkyl-, C_1-C_4 -Alkoxy-, C_1-C_3 -Dialkylamino-, Fluor-, Chlor-, Brom- und die Hydroxygruppe,

R_3 das Wasserstoffatom, eine Hydroxy- und Methoxygruppe.

Bevorzugte monosubstituierte Benzimidazole sind Fluor-, Chlor-, Brom-, Hydroxy-, Amino-, Cyano-, Trifluormethyl-, C_1-C_4 -Alkyl-, C_1-C_4 -Alkoxy-, C_1-C_4 -Alkenyloxy-, Propargyloxy-, Cyanmethoxy-, Methoxycarbonylmethoxy-, Nitro-, Aminocarbonyl-, C_1-C_3 -Dialkylamino-, C_1-C_3 -Alkylmercapto-, C_1-C_3 -Alkylsulfinyl-, C_1-C_3 -Alkylsulfonyl-, C_1-C_3 -Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulfonyloxygruppe.

Bevorzugte disubstituierte Benzimidazole enthalten als Substituenten C_1-C_4 -Alkyl-, Chlor-, Hydroxy-, C_1-C_4 -Alkoxy-, Methylendioxy-, C_1-C_4 -Alkylsulfonyloxy-, Trifluorsulfonyloxy-, C_1-C_4 -Alkylthio-, C_1-C_4 -Alkylsulfinyl-, C_1-C_4 -Alkylsulfonyl-, C_1-C_4 -Alkylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino-, Cyanmethyloxy-, Methoxycarbonylmethoxygruppe oder -gruppen, wobei die Gruppen gleich oder verschieden sein können.

Bevorzugte trisubstituierte Benzimidazole weisen als Substituenten C_1-C_4 -Alkyl-, C_1-C_4 -Alkenyl-, C_1-C_4 -Alkenyloxy- und Chlorgruppen auf, wobei die Reste gleich oder verschieden sein können und in 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,5-, 2,4,6- oder 3,4,5-Stellung stehen können.

Bedeutet in der allgemeinen Formel I R_6 eine Cycloalkylgruppe, so sind bevorzugt die Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl- und die Cyclohexylgruppe.

Bilden in der allgemeinen Formel I R_5 und R_6 zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen Cycloalkylring, so sind bevorzugt der Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl- und Cyclohexylring.

Besonders bevorzugte Verbindungen sind Verbindungen der allgemeinen Formel I in der R_1 ein Wasserstoffatom, die Nitro-, Amino-, Fluor-, Chlor-, Brom-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Cyano-, Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, i-Propyl-, tert.-Butyl-, Allyl-, Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, Propyloxy-, Allyloxy-, Trifluormethyl-, Mercapto-, Methylthio-, Methylsulfinyl-, Methylsulfonyl-, Methylsulfonyloxy-, Cyanmethyloxy-, Benzyloxy-, Pyridinyloxy-, Ethoxycarbonylmethoxy-, Hydroxymethyl-, Formylamino-, Acetyl-, Methylsulfonylamino- und die Trifluormethylsulfonylamino-Gruppe bedeuten kann,

R_2 ein Wasserstoffatom, die Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, i-Propyl-, tert.-Butyl-, Chlor-, Methyl-, Hydroxy- oder Dimethylaminogruppe bedeutet,

R_3 ein Wasserstoffatom, die Hydroxy- oder Methoxygruppe bedeutet,

R_4 die Methyl-, Cyano-, Aminocarbonyl- oder Aminomethylgruppe bedeutet,

R_5 ein Wasserstoffatom, die Methyl- oder Ethylgruppe bedeutet,

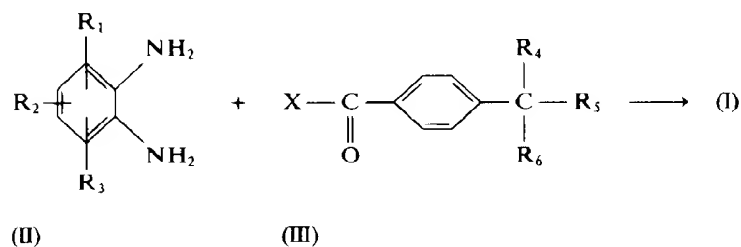
R_6 die Methylgruppe, Ethylgruppe oder Cyclopentylgruppe bedeutet, oder

R_5 und R_6 zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, die Cyclopentylgruppe bedeuten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden. Einen Überblick geben E. S. Schipper, A. R. Day in Heterocyclic Compounds (R. C. Elderfield), Vol. 5, Seite 267ff, J. Wiley and Sons, New York 1957.

Besonders vorteilhaft sind die in Schema 1 und 2 gezeigten Verfahren.

Schema 1



Ein bevorzugtes Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I besteht in der Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel II, in der R_1 , R_2 , R_3 die oben angegebenen Bedeutungen

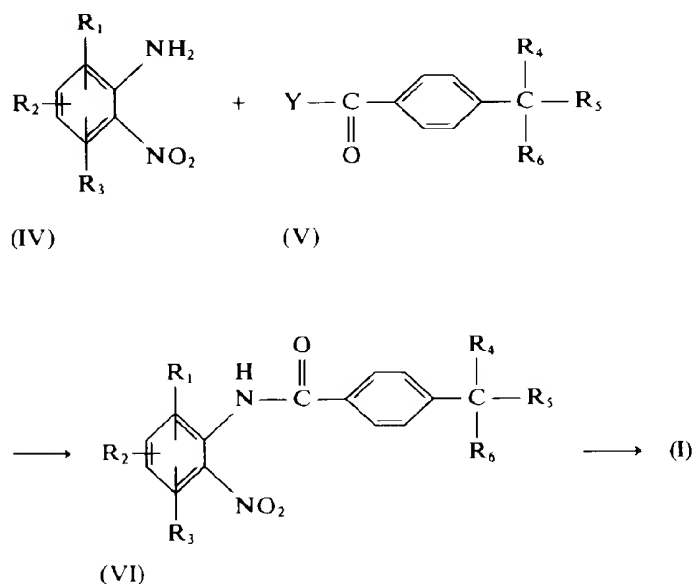
haben, mit den Verbindungen der allgemeinen Formel III, in der R_4 , R_5 und R_6 die oben angegebenen Bedeutungen haben und X ein Wasserstoffatom, die Hydroxygruppe, ein Halogenid, vorzugsweise Chlorid oder Bromid, eine Alkoxygruppe, vorzugsweise die Methoxy- oder Ethoxygruppe oder eine Alkylcarbonyloxygruppe darstellt.

Ist die Verbindung der allgemeinen Formel III ein Aldehyd ($X = H$), so findet die Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel II unter oxidierenden Bedingungen statt, vorzugsweise in alkoholischem Medium unter Erwärmen zum Rückfluß in Gegenwart von Luftsauerstoff und katalytischen Mengen Säuren, wie Toluolsulfonsäure, oder in Gegenwart von Luftsauerstoff und eines Katalysators wie Braunstein in saurem Milieu wie z. B. Eisessig bei Raumtemperatur. Vielfach ist es von Vorteil, den Aldehyd zuerst durch Umsetzung mit $NaHSO_3$ in das Bisulfit-Addukt zu überführen, welches unter den eben für den Aldehyd beschriebenen Bedingungen weiter umgesetzt wird.

Ist die Verbindung der allgemeinen Formel III eine Carbonsäure ($X = OH$), so findet die Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel II in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, vorzugsweise in Polyphosphorsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 250°C, vorzugsweise zwischen 100 und 200°C statt.

Ist die Verbindung der allgemeinen Formel III ein Carbonsäurederivat, so findet die Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel II in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise in Methylenchlorid oder Pyridin statt. Zur Vervollständigung der Cyclisierung erhitzt man anschließend in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Ethanol, Isopropanol, Eisessig, Benzol, Chlorbenzol, Glycol, Diethylenglycoldimethylether, Sulfolan oder Dimethylformamid auf Temperaturen zwischen 50 und 250°C, vorzugsweise jedoch auf die Siedetemperatur des Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches, gegebenenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels wie Phosphoroxychlorid, Thionylchlorid, p-Toluolsulfonsäure, Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Polyphosphorsäure oder gegebenenfalls auch in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid, Kaliummetholat oder Kalium-tert.-butylat. Die Cyclisierung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel und/oder Kondensationsmittel durchgeführt werden.

Schema 2



Ein weiteres bevorzugtes Verfahren von Verbindungen der allgemeinen Formel I besteht in der Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel IV mit den Carbonsäuren oder davon abgeleiteten Derivaten der allgemeinen Formel V zu den Amidinen der allgemeinen Formel VI, in welcher die Nitrogruppe reduziert wird und dabei Ringschluß zu den Benzimidazolen der allgemeinen Formel I eintritt.

In der allgemeinen Formel IV haben R_1 , R_2 , R_3 die oben angegebenen Bedeutungen. In der allgemeinen Formel V haben R_4 , R_5 und R_6 die oben angegebenen Bedeutungen und Y bedeutet die Hydroxygruppe, eine Alkoxy- oder Aryloxygruppe, eine Alkylcarbonyloxy- oder Arylcarbonyloxygruppe, oder ein Halogenid. In der allgemeinen Formel VI haben R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 und R_6 die oben angegebenen Bedeutungen. Bedeutet in der allgemeinen Formel V Y die Hydroxygruppe, so sind die Verbindung der allgemeinen Formel V Carbonsäuren. Die bevorzugte Methode zur Umsetzung mit den Aminen der allgemeinen Formel IV besteht in der Reaktion von etwa äquimolaren Mengen des Amins und der Säure in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels. Dafür kommt beispielsweise Polyphosphorsäure in Betracht, die dann gleichzeitig als Lösungsmittel dient. Die Reaktionen laufen zwischen 50° und 200°C ab. Die Produkte der allgemeinen Formel I fallen im allgemeinen nach Zugabe von Wasser aus und werden nach Filtration durch Umkristallisation oder säulenchromatographisch gereinigt.

Eine weitere bevorzugte Methode zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel VI besteht in der Umsetzung von etwa äquimolaren Mengen des Amins und der Säure in einem geeigneten Lösungsmittel mit etwa einer äquivalenten Menge eines Halogenierungsmittels, wie Phosphortrichlorid, Phosphorpentachlorid oder Thionylchlorid, bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Rückflußtemperatur der Mischung. Geeignete Lösungsmittel sind Methylenchlorid, Tetrachlorkohlenstoff, Diethylether, Toluol, Xylol oder Chlorbenzol. Im allgemeinen fällt das Produkt aus der Lösung aus und wird durch Filtration gewonnen. Falls erforderlich, kann die Reaktionsmischung konzentriert werden, bis zu einem Punkt, bei dem das Produkt aus der Lösung auszufallen beginnt. Als weitere Kondensationsmittel bei dieser Reaktion kommen saure Kationenaustauscher, Sulfoniumsalze, Schwefelsäurehalogenide, 2-Halogenpyridiniumsalze, Phosphoniumsalze und Dicyclohexylcarbodiimid in Betracht.

Bedeutet in der allgemeinen Formel V Y eine Alkoxy- oder Aryloxygruppe, so handelt es sich bei den Verbindungen um Carbonsäureester. Man arbeitet in Gegenwart oder Abwesenheit spezieller Lösungsmittel bei Temperaturen im Bereich von 20°C bis zur Siedehitze des Gemisches. Bevorzugt ist dabei die Reaktion etwa äquimolarer Mengen des Amins und des Esters in Polyphosphorsäure bei 50°C–200°C, jedoch kann man auch in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol am besten in Gegenwart von etwas mehr als einem Äquivalent einer Base wie Natriumethanolat oder Butyllithium, oder von Natriumhydrid in Dimethylsulfoxid arbeiten.

Bedeutet in der allgemeinen Formel V Y eine Alkylcarbonyloxy- oder Arylcarbonyloxygruppe, so handelt es sich bei den Verbindungen um Anhydride. Da Anhydride im allgemeinen reaktiver sind als Carbonsäuren oder Carbonsäureester, kann man die Umsetzung mit den Aminen der allgemeinen Formel IV schon bei etwas niedrigeren Temperaturen vornehmen. Bevorzugt arbeitet man in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan, Diethylether, Benzol, Toluol, bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 60°C. Man gibt dabei das Amin und das Anhydrid in etwa äquimolaren Mengen zusammen, wobei im allgemeinen eine exotherme Reaktion umgesetzt. Nach Abklingen wird zur Vervollständigung der Reaktion noch einige Zeit gelinde erwärmt.

Bedeutet in der allgemeinen Formel V Y eine Halogenid, so handelt es sich bei den Verbindungen um Carbonsäurehalogenide. Darunter versteht man in erster Linie Säurechloride und -bromide. Da die Säurehalogenide reaktiver sind als die Carbonsäuren, -ester, oder -anhydride, ist es meist notwendig, die Reaktionsmischung zu kühlen. Man arbeitet am besten bei Temperaturen zwischen –10°C und Raumtemperatur. Bevorzugt geht man dabei so vor, daß nach Schotten-Baumann zur wäßrigen Lösung des Amins der allgemeinen Formel IV, welche noch eine Base wie Alkalihydroxide, Natriumcarbonat oder Pyridin enthält, das Säurechlorid unter Eiskühlung langsam zutropft, und anschließend noch einige Zeit bei Raumtemperatur stehen läßt. Diese Reaktion ist nicht nur in Wasser möglich, sondern auch in organischen Lösungsmitteln wie Methylenchlorid, Ether, Benzol oder Toluol. Auch ohne säurebindende Mittel lassen sich die Amine durch Carbonsäurechloride nahezu quantitativ acylieren, in dem man das Amin und das Carbonsäurechlorid in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Benzol oder Toluol bis zur Beendigung der Gasentwicklung kocht, was 1–24 Stunden dauert. Gibt man jedoch ein säurebindendes Mittel wie Triethylamin oder Pyridin in geringem Überschuß zu, so läuft die Reaktion schon bei Temperaturen zwischen –10°C und Raumtemperatur ab.

Die Reduktion von Verbindungen der allgemeinen Formel VI wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Wasser, Methanol, Ethanol, Eisessig, Essigsäureethylester oder Dimethylformamid mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Raney Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, mit Metallen wie Eisen, Zinn oder Zink in Gegenwart einer Säure, mit Salzen wie Eisen(II)-sulfat, Zinn(II)-chlorid, Natriumsulfid, Natriumhydrogensulfid oder Natriumdithionit oder mit Hydrazin in Gegenwart von Raney-Nickel bei Temperatur zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, durchgeführt. Dabei entstehen meist unmittelbar die cyclisierten Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Die Cyclisierung kann gewünschtenfalls vervollständigt werden, indem man nach der Reduktion vorzugsweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Ethanol, Isopropanol, Eisessig, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Glycol, Ethylenglycoldimethylether, Sulfolan oder Dimethylformamid auf Temperaturen zwischen 50 und 220°C, vorzugsweise jedoch auf die Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, gegebenenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels wie Phosphoroxychlorid, Thionylchlorid, p-Toluolsulfonsäure, Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Polyphosphorsäure oder gegebenenfalls auch in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, Natriummetholat oder Kalium-tert.-butylat erhitzt. Die Cyclisierung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel und/oder Kondensationsmittel durchgeführt werden.

Die Verbindungen der Formel VI sowie deren Herstellung sind in der deutschen Patentanmeldung P (int. Nr. 3088) beschrieben, die am gleichen Tag wie die vorliegende Anmeldung getätigt wurde.

Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch in andere Verbindungen der allgemeinen Formel I umgewandelt werden. Dies trifft zu für

a) die Alkylierung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁, R₂ oder R₃ eine Hydroxy- oder Mercapto-Gruppe bedeutet, zu den entsprechenden Alkoxy- oder Alkylthioverbindungen.

Diese Reaktionen werden vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Aceton, Ether, Benzol, Toluol oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen –30°C und +100°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur in Gegenwart einer Base wie Kaliumhydrid und eines Alkylierungsmittels wie Alkylhalogeniden oder Alkylsulfaten durchgeführt,

b) für die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁ eine Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe darstellt, durch nachträgliche Oxidation einer Verbindung in der R₁ eine Alkylmercaptogruppe ist. Die Oxidation wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, z. B. Wasser, Wasser/Pyridin, Aceton, Eisessig, verdünnter Schwefelsäure oder Trifluoressigsäure, je nach dem verwendeten Oxidationsmittel zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen –80°C und 100°C durch-

geführt.

Zur Herstellung einer Alkylsulfonylverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation zweckmäßigerweise mit einem Äquivalent des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z. B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig, Trifluoressigsäure oder Ameisensäure bei 0 bis 20°C oder in Aceton bei 0 bis 60°C, mit einer Persäure wie Perameisensäure in Eisessig oder Trifluoressigsäure bei 0 bis 50°C oder mit m-Chlorperbenzoesäure in Methylenchlorid oder Chloroform bei -20 bis 60°C, mit Natriummetaperjodat in wäbrigem Methanol oder Ethanol bei -15 bis 25°C, mit Brom in Eisessig oder wäbriger Essigsäure, mit N-Bromsuccinimid in Ethanol, mit tert.-Butylhypochlorit in Methanol bei -80 bis -30°C, mit Jodbenzodichlorid in wäbrigem Pyridin bei 0 bis 50°C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20°C, mit Chromsäure in Eisessig oder in Aceton bei 0 bis 20°C und mit Sulfurylchlorid in Methylenchlorid bei -70°C, der hierbei erhaltene Thioether-Chlorkomplex wird zweckmäßigerweise mit wäbrigem Ethanol hydrolysiert.

Zur Herstellung einer Alkylsulfonylverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation zweckmäßigerweise mit einem bzw. mit zwei oder mehr Äquivalenten des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z. B. Wasserstoffperoxid in Eisessig, Trifluoressigsäure oder in Ameisensäure bei 20 bis 100°C oder in Aceton bei 0 bis 60°C, mit einer Persäure wie Perameisensäure oder m-Chlorperbenzoesäure in Eisessig, Trifluoressigsäure, Methylenchlorid oder Chloroform bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20°C, mit Chromsäure oder Kaliumpermanganat in Eisessig, Wasser/Schwefelsäure oder in Aceton bei 0 bis 20°C.

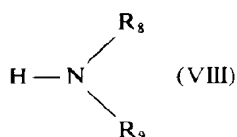
c) für die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁ eine Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulfonyloxy-, Alkylsulfonylamino- oder Trifluormethylsulfonylamino-Gruppe darstellt, durch die nachträgliche Umsetzung einer Verbindung in der R₁ eine Hydroxygruppe mit einer Sulfonsäure der allgemeinen Formel VII



in der R₇ eine Alkylgruppe, eine Trifluormethylgruppe darstellt, in Gegenwart eines wasserentziehenden und/oder die Säure oder das Amin aktivierenden Mittels oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Benzol gegebenenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Mittels wie Natriumcarbonat, Triethylamin oder Pyridin, wobei die beiden letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel verwendet werden können, in Gegenwart eines die Säure aktivierenden oder wasserentziehenden Mittels wie Thionylchlorid oder Phosphorpentachlorid, vorzugsweise jedoch mit einem reaktionsfähigen Derivat einer Verbindung der allgemeinen Formel VII, z. B. mit deren Anhydrid oder Halogenid wie Methylsulfonylsäurechlorid oder Ethansulfonylsäurechlorid, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, z. B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 50°C, durchgeführt.

d) für die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁ eine durch eine Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituierte Formylgruppe darstellt, durch die nachträgliche Umsetzung einer Verbindung in der R₁ eine Carboxylgruppe darstellt, oder einem reaktionsfähigen Derivat hiervon wie z. B. Ester oder Säurechlorid mit einem Amin der allgemeinen Formel VIII



in der R₈ und R₉, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder Alkylgruppe darstellen, oder mit einem reaktionsfähigen Derivat hiervon, falls R₁ die Carboxylgruppe darstellt. Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Ethanol, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril oder Dimethylformamid, gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureethylester, Thionylchlorid, Phosphortrichlorid, Phosphoroxidentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Thionyl-diimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, oder eines die Aminogruppe aktivierenden Mittels, z. B. Phosphortrichlorid, und gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen Base wie Natriumcarbonat oder einer tertiären organischen Base wie Triethylamin oder Pyridin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -25 und 250°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels durchgeführt, desweiteren kann während der Umsetzung entstehendes Wasser durch azeotrope Destillation, z. B. durch Erhitzen mit Toluol am Wasserabscheider, oder durch Zugabe eines Trockenmittels wie Magnesiumsulfat oder Molekularsieb abgetrennt werden.

Besonders vorteilhaft wird jedoch die Umsetzung mit einem entsprechenden Halogenid, z. B. dem Carbonsäurechlorid und einem entsprechenden Amin, wobei dieses gleichzeitig als Lösungsmittel dienen kann, und bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C durchgeführt.

e) die Verseifung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁ oder R₄ eine Cyanogruppe bedeutet, zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁ oder R₄ die Aminocarbonylgruppe bedeutet. Man arbeitet in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Trichlores-

sigsäure, oder in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Methanol, Wasser/Methanol, Wasser/Ethanol, Ethanol, Wasser/Isopropanol oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, oder in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan unter Zusatz eines Phasentransfer-Katalysators wie Tetrabutylammoniumhydrogensulfat, unter Zusatz von Wasserstoffperoxid, wobei man bei Raumtemperatur arbeiten kann,

f) die Reduktion von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der einer der Substituenten R₁, R₂ oder R₃ eine Nitrogruppe bedeutet, zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁, R₂ oder R₃ eine Aminogruppe bedeuten. Die Hydrierung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Wasser, Ethanol, Eisessig, Essigester oder Dimethylformamid mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, mit Metallen wie Eisen, Zinn, oder Zink in Gegenwart einer Säure, mit Salzen wie Eisen(II)-sulfat, Zinn(II)-chlorid, Natriumsulfid, Natriumhydrogensulfid oder Natriumdithionit, oder mit Hydrazin in Gegenwart von Raney-Nickel bei Temperaturen zwischen 0 und 250°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, durchgeführt.

Zur Herstellung von Arzneimitteln werden die Substanzen der allgemeinen Formel I in an sich bekannter Weise mit geeigneten pharmazeutischen Trägersubstanzen, Aroma-, Geschmacks- und Farbstoffen gemischt und beispielsweise als Tabletten oder Dragees ausgeformt oder unter Zugabe entsprechender Hilfsstoffe in Wasser oder Öl, wie z. B. Olivenöl, suspendiert oder gelöst.

Die Substanzen der allgemeinen Formel I und ihre Salze können in flüssiger oder fester Form enteral oder parenteral appliziert werden. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler oder Puffer enthält.

Derartige Zusätze sind z. B. Tartrat- und Citratpuffer, Ethanol, Komplexbildner (wie Ethylendiamintetraessigsäure und deren nicht toxische Salze) und hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyethylenoxid) zur Viskositätsregulierung. Feste Trägerstoffe sind z. B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdispersible Kieselsäuren, hochmolekulare Fettsäuren (wie Staerinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette und feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenglykole). Für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten.

Die Verbindungen werden üblicherweise in Mengen von 10–1500 mg pro Tag bezogen auf 75 kg Körpergewicht appliziert. Bevorzugt ist es, 2–3mal pro Tag 1–2 Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 5–500 mg zu verabreichen. Die Tabletten können auch retardiert sein, wodurch nur noch 1mal pro Tag 1–2 Tabletten mit 20–700 mg Wirkstoff gegeben werden müssen. Der Wirkstoff kann auch durch Injektion 1–8mal pro Tag bzw. durch Dauerinfusion gegeben werden, wobei Mengen von 10–1000 mg pro Tag normalerweise ausreichen.

Bevorzugt im Sinne der Erfindung sind außer den in den Beispielen genannten Verbindungen die folgenden:

- 2-(4-(1,1-Dimethylethyl)phenyl)-5-chlor-1H-benzimidazol
- 2-(4-(1,1-Dimethylethyl)phenyl)-5-methyl-1H-benzimidazol
- 2-(4-(1,1-Dimethylethyl)phenyl)-5-nitro-1H-benzimidazol
- 2-(4-(1,1-Dimethylethyl)phenyl)-5-amino-1H-benzimidazol
- 2-(4-(1,1-Dimethylethyl)phenyl)-4-methyl-1H-benzimidazol
- 2-(4-(1,1-Dimethylethyl)phenyl)-5-trifluormethyl-1H-benzimidazol
- 2-(4-(1,1-Dimethylethyl)phenyl)-5-ethoxy-1H-benzimidazol
- 2-(4-(1,1-Dimethylethyl)phenyl)-5,6-dimethyl-1H-benzimidazol
- 2-(4-(1,1-Dimethylethyl)phenyl)-4,6-dichlor-1H-benzimidazol
- 2-(4-(1,1-Dimethylethyl)phenyl)-5-allyloxy-1H-benzimidazol
- 2-(4-(1-Cyano-1-ethyl)phenyl)-5-(3-pyridinyloxy)-1H-benzimidazol
- 2-(4-(1-Cyano-1-ethyl)phenyl)-5-methoxy-1H-benzimidazol
- 2-(4-(1-Cyano-1-methylethyl)phenyl)-5-(3-pyridinyloxy)-1H-benzimidazol
- 2-(4-(1-Cyano-1-methylethyl)phenyl)-5-methoxy-1H-benzimidazol
- 2-(4-(1-Cyano-cyclopentyl)phenyl)-5-(3-pyridinyloxy)-1H-benzimidazol
- 2-(4-(1-Cyano-cyclopentyl)phenyl)-5-methoxy-1H-benzimidazol

Beispiel 1

2-(4-(1,1-Dimethylethyl)phenyl)-5-(3-pyridinyloxy)-1H-benzimidazol

0,80 g (2 mmol) 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-(2-nitro-4-(3-pyridinyloxy)phenyl)benzamid hydrierte man in 100 ml Ethanol in Gegenwart von 0,2 g Palladium auf Kohle (10%) bei Raumtemperatur und Normaldruck. Nachdem 135 ml Wasserstoff aufgenommen waren, wurde filtriert, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, 35 ml Eisessig zugegeben und 6 h unter Rückfluß erhitzt. Man entfernte das Lösungsmittel i. Vak., digerierte mit wäßriger Ammoniaklösung, nahm den Rückstand in Dichlormethan auf, behandelte mit Aktivkohle, saugte ab, engte das Filtrat i. Vak. zur Trockene ein und kristallisierte den Rückstand aus Toluol um. Man erhielt 193 mg der Titelverbindung, der noch 1/2 Mol Toluol pro Mol Substanz anhaftete. Fp. 72°C.

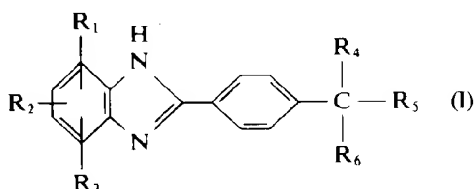
Beispiel 2

2-(4-(1,1-Dimethylethyl)phenyl)-5-methoxy-1H-benzimidazol

Zu einer Suspension von 3,2 g (18,0 mmol) 4-Methoxy-2-amino-anilin und 7,3 ml (52,5 mmol) Triethylamin in 200 ml Dichlormethan tropfte man unter Eiskühlung einer Lösung von 6,7 ml (34,5 mmol) 4-(1,1-Dimethylethyl)benzoesäurechlorid in 60 ml Dichlormethan. Die Lösung extrahierte man mit Wasser, trennte die organische Phase ab, trocknete über Natriumsulfat, filtrierte und engte das Filtrat i. Vak. zur Trockene ein. Das zurückbleibende gelbe Öl wurde in 200 ml Ethanol und 50 ml konz. Salzsäure unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach 48 h entfernte man das Lösungsmittel i. Vak., digerierte mit wäßriger Ammoniaklösung und extrahierte den Rückstand mit Dichlormethan. Man entfernte das Lösungsmittel i. Vak. und reinigte das zurückbleibende grünliche Öl säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Dichlormethan : methanolischer Ammoniaklösung = 98 : 2). Fraktionen der gewünschten Verbindung engte man i. Vak. ein und kristallisierte den Rückstand aus Essigester um. Man erhielt 2,5 g der Titelverbindung (50% Ausbeute) mit dem Fp. 176—178°C.

Patentansprüche

1. 2-Phenylbenzimidazole der Formel I



in der

R₁, R₂, R₃, gleich oder verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Halogen-, Nitro-, Amino-, Formyl-, Hydroxy-, Mercapto-, Cyanogruppe, eine durch eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Benzyl-, Pyridinyl-, Alkylsulfonyl-, Trifluormethylsulfonyl-, Alkylcarbonyl-, Cyanalkyl-, Hydroxyalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxyalkyl-, oder Alkoxyalkylgruppe substituierte Hydroxygruppe, eine durch eine oder zwei Alkylsulfonyl-, Trifluormethylsulfonyl-, Alkylcarbonyl-, Formyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Alkylgruppen substituierte Aminogruppe, eine durch eine Alkyl-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituierte Formylgruppe, eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Piperidino-, Morpholino- oder Thiomorpholinogruppe substituierte Sulfonylgruppe, eine Alkylthio-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe bedeuten können, oder in der zwei zueinander ortho-ständige Substituenten R₂ und R₃ zusammen mit den C-Atomen, an die sie gebunden sind, einen fünf- oder sechsgliedrigen Ring bilden, wobei jedoch R₁, R₂ und R₃ nicht gleichzeitig ein Wasserstoffatom bedeuten, R₄ eine Methyl-, Cyano-, Aminocarbonyl- oder Aminomethylgruppe bedeutet, R₅ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe bedeutet, R₆ eine Alkyl- oder Cycloalkylgruppe bedeutet, oder R₅ und R₆ zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen Cycloalkylring bedeuten, deren Tautomere und deren pharmakologisch unbedenkliche Salze sowie deren optische Isomeren.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1 der allgemeinen Formel I in der

R₁ ein Wasserstoffatom, die Nitro-, Amino-, Fluor-, Chlor-, Brom-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Cyano-, Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, i-Propyl-, n-Butyl-, i-Butyl-, tert.-Butyl-, Allyl-, Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, Propyloxy-, Allyloxy-, Trifluormethyl-, Mercapto-, Methylthio-, Methylsulfinyl-, Methylsulfonyl-, Methylsulfonyloxy-, Cyanmethyloxy-, Benzyloxy-, Pyridinyloxy-, Ethoxycarbonylmethyloxy-, Hydroxymethyl-, Formylamino-, Acetylamino-, Methylsulfonylamino- und die Trifluormethylsulfonylamino- oder die Trifluormethylsulfonylamino- bedeuten kann,

R₂ ein Wasserstoffatom, die Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, i-Propyl-, tert.-Butyl-, Chlor-, Methoxy-, Hydroxy- oder Dimethylaminogruppe bedeutet,

R₃ ein Wasserstoffatom, die Hydroxy- oder Methoxygruppe bedeutet,

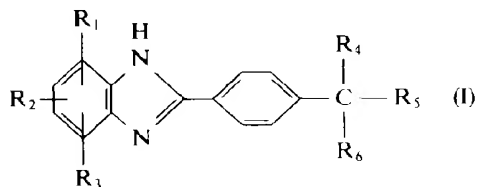
R₄ die Methyl-, Cyano-, Aminocarbonyl- oder Aminomethylgruppe bedeutet,

R₅ ein Wasserstoffatom, die Methyl- oder Ethylgruppe bedeutet,

R₆ die Methylgruppe, Ethylgruppe oder Cyclopentylgruppe bedeutet, oder

R₅ und R₆ zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, die Cyclopentylgruppe bedeuten.

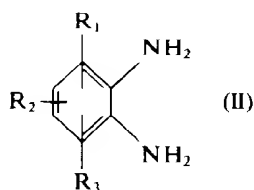
3. Verfahren zur Herstellung von 2-Phenylbenzimidazolen der Formel I



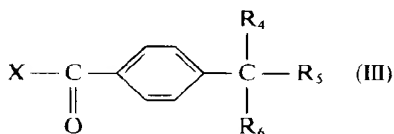
in der

R_1 , R_2 , R_3 , gleich oder verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Halogen-, Nitro-, Amino-, Formyl-, Hydroxy-, Mercapto-, Cyanogruppe, eine durch eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Benzyl-, Pyridinyl-, Alkylsulfonyl-, Trifluormethylsulfonyl-, Alkylcarbonyl-, Cyanalkyl-, Hydroxyalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxyalkylgruppe substituierte Hydroxygruppe, eine durch eine oder zwei Alkylsulfonyl-, Trifluormethylsulfonyl-, Alkylcarbonyl-, Formyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Alkylgruppen substituierte Aminogruppe, eine durch eine Alkyl-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituierte Formylgruppe, eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Piperidino-, Morpholino- oder Thiomorpholinogruppe substituierte Sulfonylgruppe, eine Alkylthio-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe bedeuten können, oder in der zwei zueinander ortho-ständige Substituenten R_2 und R_3 zusammen mit den C-Atomen, an die sie gebunden sind, einen fünf- oder sechsgliedrigen Ring bilden, wobei jedoch R_1 , R_2 und R_3 nicht gleichzeitig ein Wasserstoffatom bedeuten, R_4 eine Methyl-, Cyano-, Aminocarbonyl- oder Aminomethylgruppe bedeutet, R_5 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe bedeutet, R_6 eine Alkyl- oder Cycloalkylgruppe bedeutet, oder R_5 und R_6 zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen Cycloalkylring bedeuten, deren Tautomere und deren pharmakologisch unbedenkliche Salze sowie deren optische Isomeren, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise entweder

a) eine Verbindung der Formel II

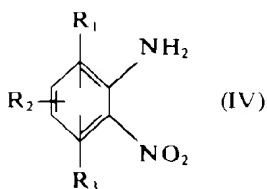


in der R_1 , R_2 und R_3 die angegebene Bedeutung haben mit einer Verbindung der Formel III



in der R_4 , R_5 und R_6 die angegebene Bedeutung haben und X Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, C_1 – C_4 -Alkoxy oder C_1 – C_4 -Alkoxy-carbonyloxy darstellt, umgesetzt, gegebenenfalls oxidiert, und anschließend cyclisiert, oder

b) eine Verbindung der Formel VI



in der R_1 bis R_6 die angegebene Bedeutung haben, reduziert und cyclisiert, und anschließend gewünschtenfalls Verbindungen der Formel I in andere Verbindungen der Formel I umwandelt, die Verbindungen in unbedenkliche Salze überführt sowie die optischen Isomeren in üblicher Weise isoliert.

4. Arzneimittel, enthaltend neben üblichen Träger- und Hilfsstoffen eine Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2.

5. Verwendung von Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2 als Inhibitoren der Erythrozytenaggregation.

— Leerseite —

(19) Federal Republic
of Germany



German
Patent Office

(12) **Unexamined Patent Application**

(11) **DE 38 30 060 A1**

(21) Application No.: P 38 30 060.5

(22) Filing Date: September 3, 1988

(43) Disclosure Date: March 15, 1990

(51) Int. Cl.⁵:

C 07 D 235/18

C 07 D 235/02

C 07 D 401/12

A 61 K 31/415

A 61 K 31/44

A 61 K 31/535

A 61 K 31/445

// (C07D 401/12,
235:18,213:63)

DE 38 30 060 A1

(71) Applicant:

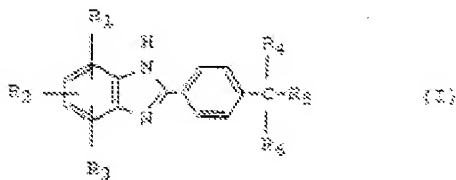
Boehringer Mannheim GmbH,
6800 Mannheim, Germany

(72) Inventors:

Wolfgang von der Saal, Dr. rer. nat., 6940
Weinheim, Germany; Alfred Mertens, Dr. rer.
nat., 6905 Schriesheim, Germany; Dr. Erwin
Böhm, 6802 Ladenburg, Germany

(54) 2-Phenylbenzimidazoles – Method for their Production and Drugs Containing these Compounds

Compounds of formula I



in which

R₁ to R₆ represent usual substituents, method for
their production and drugs containing these
compounds with an inhibiting effect on
erythrocyte aggregation.

DE 38 30 060 A1

Description

The invention concerns 2-phenylbenzimidazoles of the general formula I,
[see source for formula]
in which

R₁, R₂, R [sic] can be the same or different and each denotes a hydrogen atom, an alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, trifluoromethyl, phenyl, halo, nitro, amino, formyl, hydroxy, mercapto, or cyano group, a hydroxy group substituted with an alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, benzyl, pyridinyl, alkylsulfonyl, trifluoromethylsulfonyl, alkylcarbonyl, cyanoalkyl, hydroxyalkyl, dialkylaminoalkyl, carboxyalkyl, alkoxyalkyl or alkoxyalkyl group, an amino group substituted with one or two alkylsulfonyl, trifluoromethylsulfonyl, alkylcarbonyl, formyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl or alkyl groups, a formyl group substituted with an alkyl, amino, alkylamino or dialkylamino group, a sulfonyl group substituted with an amino, alkylamino, piperidino, morpholino or thiomorpholino group, an alkylthio, alkylsulfinyl or alkylsulfonyl group, or in which the two substituents R₂ and R₃ ortho to each other, together with the C atoms to which they are bonded, form a five- or six-membered ring, but in which R₁, R₂ and R₃ do not simultaneously denote a hydrogen atom, R₄ denotes a methyl, cyano, aminocarbonyl or aminomethyl group, R₅ denotes a hydrogen atom or an alkyl group, R₆ denotes an alkyl or cycloalkyl group or R₅ and R₆ together with the C atom to which they are bonded, denote a cycloalkyl ring, their tautomers and their physiologically compatible salts of inorganic and organic acids, methods for their preparation and drugs containing these compounds.

For the case in which the compounds of general formula I have a center of asymmetry or a plane of asymmetry, the optically active forms and racemic mixtures of these compounds are also an object of the invention.

These compounds of the present invention have valuable pharmacological properties; in particular, they have an inhibiting effect on erythrocyte aggregation and can therefore find use for the treatment of diseases in which erythrocyte aggregation plays an important role in the pathogenesis, for example, of peripheral, coronary and cerebral blood flow disorders, states of shock, etc. The compounds also influence thrombocyte function, increase cardiac power and have a blood pressure-reducing effect.

Some compounds similar to general formula I, which are not included by the present invention, are known as drugs.

2-(4-(1,1-Dimethylethyl)phenyl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid and the methyl ester of this compound are described in patent applications BE 9 04 421 (June 30, 1986), BE 9 03 251 (March 18, 1986), DE 35 33 308 (March 27, 1986), BE 9 03 254 (March 18, 1986), all from the Centre International de Recherches Dermatologiques [International Center of Dermatological Research]). The compounds are dermatologically active.

2-(4-(1,1-Dimethylethyl)phenyl)-1H-benzimidazole is described in patent application DE 27 54 299 (June 8, 1978, Kanebo Ltd.) with an anti-inflammatory effect and in I. Batula (Rhein-Chemie, Rheinau), Croat. Chim. Acta. 45, 297 as an intermediate product.

The other compounds of general formula I are new and an object of this invention.

If in general formula I one or more of the substituents R_1 , R_2 , R_3 denotes an alkyl, alkynyl, alkenyl, alkoxy, alkenyloxy, alkynyloxy, alkylsulfonyloxy, hydroxyalkoxy, dialkyl-aminoalkyl, alkylcarbonyloxy, cyanoalkyloxy, carboxyalkyloxy, alkylcarbonylalkoxy, alkoxy-alkyloxy, alkylamino, dialkylamino, alkylsulfonylamino, alkylcarbonylamino, alkylamino-carbonylamino, alkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylaminosulfonyl, alkylthio, alkylsulfinyl or alkylsulfonyl group, the terms "alkyl", "alkenyl" or "alkynyl" are understood to mean branched or unbranched chains with up to 6 carbon atoms. This is preferably understood to mean the methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, pentyl and hexyl group, the methoxy, ethoxy, n-propyloxy, isopropyloxy, allyloxy, isobutenyloxy, propynyloxy, n-butyloxy, tert-butyloxy, isobutyloxy, n-pentyloxy, n-hexyloxy, methylsulfonyloxy, ethylsulfonyloxy, n-propylsulfonyloxy, isopropylsulfonyloxy, methyl-carbonyloxy, ethylcarbonyloxy, propylcarbonyloxy, cyanoethyloxy, carboxyethoxy, ethoxy-carbonylethoxy, methoxycarbonylethoxy, methoxyethyloxy, dimethylamino, diethylamino, acetylamino, propionylamino, methylsulfonylamino, ethylsulfonylamino, n-propylsulfonyl-amino, isopropylsulfonylamino, acetylaminocarbonylamino, propionylaminocarbonylamino, acetyl, propionyl, methylaminocarbonyl, ethylaminocarbonyl, propylaminocarbonyl, dimethylaminocarbonyl, diethylaminocarbonyl, methylaminosulfonyl, ethylaminosulfonyl, methylthio, ethylthio, propylthio, methylsulfinyl, ethylsulfinyl, propylsulfinyl, methylsulfonyl, ethylsulfonyl or propylsulfonyl group.

Additional substituents R_1 , R_2 , R_3 that are preferred are the phenyl group, the phenyloxy, pyridinyloxy and benzyloxy group, halogen atoms like fluorine, chlorine or bromine, the nitro, amino, formyl, hydroxy, mercapto, cyano, formylamino, piperidinosulfonyl, morpholinosulfonyl and thiomorpholinosulfonyl group and the hydrogen atom.

If ortho substituents R_1 and R_2 form a five- or six-membered ring together with the C atoms to which they are bonded, bicycles result from this, which are understood to mean the methylenedioxyphenyl, the ethylenedioxyphenyl and the tetrahydronaphthyl group.

For R_1 , the hydrogen atom, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, tert-butyl, fluoro, chloro, bromo, nitro, amino, hydroxy, mercapto, formyl, cyano, formylamino, carboxy, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, allyloxy, isobutenyloxy, propargyloxy, cyanomethyloxy, ethoxycarbonylmethoxy, aminocarbonyl, C_1 - C_3 dialkylamino, C_1 - C_3 alkylmercapto, C_1 - C_3 alkylsulfinyl, C_1 - C_3 alkylsulfonyl, C_1 - C_3 alkylsulfonyloxy, trifluoromethyl, phenyl, phenyloxy, pyridinyloxy and the benzyloxy group are particularly preferred, for R_2 , the hydrogen atom, a C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_3 dialkylamino and the fluoro, chloro, bromo and the hydroxy group, for R_3 , the hydrogen atom, a hydroxy and methoxy group.

Preferred monosubstituted benzimidazoles are [sic] fluoro, chloro, bromo, hydroxy, amino, cyano, trifluoromethyl, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ alkenyloxy, propargyloxy, cyanomethoxy, methoxycarbonylmethyloxy, nitro, aminocarbonyl, C₁-C₃ dialkylamino, C₁-C₃ alkylmercapto, C₁-C₃ alkylsulfinyl, C₁-C₃ alkylsulfonyl, C₁-C₃ alkylsulfonyloxy, trifluoromethylsulfonyloxy groups.

Preferred disubstituted benzimidazoles contain as substituents the C₁-C₄ alkyl, chloro, hydroxy, C₁-C₄ alkoxy, methylenedioxy, C₁-C₄ alkylsulfonyloxy, trifluorosulfonyloxy, C₁-C₄ alkylthio, C₁-C₄ alkylsulfinyl, C₁-C₄ alkylsulfonyl, C₁-C₄ alkylsulfonylamino, trifluoromethylsulfonylamino, cyanomethyloxy, methoxycarbonylmethyloxy group or groups, in which the groups can be the same or different.

Preferred trisubstituted benzimidazoles have as substituents C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkenyl, C₁-C₄ alkenyloxy and chloro groups, in which the groups can be the same or different and can be in the 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,5-, 2,4,6- or 3,4,5 position.

If R₆ in general formula I denotes a cycloalkyl group, then the cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl group are preferred.

If R₅ and R₆ in general formula I form a cycloalkyl ring together with the C atom to which they are bonded, the cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl ring are preferred.

Particularly preferred compounds are compounds of general formula I in which R₁ can denote a hydrogen atom, the nitro, amino, fluoro, chloro, bromo, dimethylamino, diethylamino, cyano, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, allyl, hydroxy, methoxy, ethoxy, propyloxy, allyloxy, trifluoromethyl, mercapto, methylthio, methylsulfinyl, methylsulfonyl, methylsulfonyloxy, cyanomethyloxy, benzyloxy, pyridinyloxy, ethoxycarbonylmethyloxy, hydroxymethyl, formylamino, acetylamino, methylsulfonylamino and the trifluoromethylsulfonylamino group,

R₂ denotes a hydrogen atom, the methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, tert-butyl, chloro, methyl, hydroxy or dimethylamino group,

R₃ denotes a hydrogen atom, the hydroxy or methoxy group,

R₄ denotes the methyl, cyano, aminocarbonyl or aminomethyl group,

R₅ denotes a hydrogen atom, a methyl or ethyl group,

R₆ denotes the methyl group, ethyl group or cyclopentyl group or

R₅ and R₆ denote the cyclopentyl group together with the C atom to which they are bonded.

The compounds according to the invention of general formula I can be prepared according to known methods. A review is provided by E. S. Schipper, A. R. Day in *Heterocyclic Compounds* (R. C. Elderfield), Vol. 5, page 267 ff, J. Wiley and Sons, New York, 1957.

The methods shown in Schemes 1 and 2 are particularly advantageous.

Scheme 1
[see source]

A preferred method for preparation of compounds of general formula I consists of conversion of compounds of general formula II, in which R_1 , R_2 , R_3 have the aforementioned meanings with the compounds of general formula III in which R_4 , R_5 and R_6 have the aforementioned meanings and X represents a hydrogen atom, the hydroxy group, a halide, preferably chloride or bromide, an alkoxy group, preferably the methoxy or ethoxy group or an alkylcarbonyloxy group.

If the compound of general formula III is an aldehyde ($X = H$), the reaction with compounds of general formula II occurs under oxidizing conditions, preferably in an alcoholic medium with heating under reflux in the presence of atmospheric oxygen and catalytic amounts of acids, like toluenesulfonic acid or in the presence of atmospheric oxygen and a catalyst, like manganese dioxide in an acid medium, like for example glacial acetic acid, at room temperature. It is often advantageous to first convert the aldehyde to the bisulfite adduct by conversion with $NaHSO_3$, which is further converted under the conditions just described for the aldehyde.

If the compound of general formula III is a carboxylic acid ($X = OH$), the reaction with compounds of general formula II occurs in the presence of a dehydrating agent, preferably in polyphosphoric acid at a temperature between 50 and 250°C, preferably between 100 and 200°C.

If the compound of general formula III is a carboxylic acid derivative, the reaction with compounds of general formula II occurs in an inert solvent, preferably in methylene chloride or pyridine. To complete cyclization, it is then heated in a solvent or solvent mixture, like ethanol, isopropanol, glacial acetic acid, benzene, chlorobenzene, glycol, diethylene glycol dimethyl ether, sulfolane or dimethylformamide at temperatures between 50 and 250°C, but preferably to the boiling point of the solvent or solvent mixture, optionally in the presence of a condensation agent like phosphorus oxychloride, thionyl chloride, p-toluenesulfonic acid, hydrochloric acid, sulfuric acid, phosphoric acid, polyphosphoric acid or optionally also in the presence of a base, like sodium hydroxide, potassium methylate or potassium tert-butyrate. However, cyclization can also be run without a solvent and/or a condensation agent.

Scheme 2
[see source]

Another preferred method of compounds [sic] of general formula I consists of reaction of compounds of general formula IV with the carboxylic acids or derivatives of general formula V derived from them to amides of general formula VI in which the nitro group is reduced and ring closure occurs to the benzimidazoles of general formula I.

R_1 , R_2 , R_3 in general formula IV have the aforementioned meanings. R_4 , R_5 and R_6 in general formula V have the aforementioned meanings and Y denotes the hydroxy group, an alkoxy or aryloxy group, an alkylcarbonyloxy or arylcarbonyloxy group or a halide. R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 and R_6 in general formula VI have the aforementioned meanings. If Y denotes the hydroxy group in general formula V, the compounds of general formula V are carboxylic acids. The preferred method for reaction with amines of general formula IV consists of reaction of roughly equimolar amounts of amine and acid in the presence of a dehydrating agent.

Polyphosphoric acid is considered for this purpose, which then simultaneously serves as solvent. The reactions occur between 50 and 200°C. The products of general formula I generally precipitate after addition of water and are purified after filtration by recrystallization or by column chromatography.

Another preferred method for preparation of compounds of general formula VI consists of reaction of roughly equimolar amounts of amine and acid in a suitable solvent with roughly an equivalent amount of a halogenating agent, like phosphorus trichloride, phosphorus pentachloride or thionyl chloride, at temperatures between room temperature and the reflux temperature of the mixture. Appropriate solvents are methylene chloride, carbon tetrachloride, diethyl ether, toluene, xylene or chlorobenzene. Generally the product precipitates from the solution and is recovered by filtration. If required, the reaction mixture can be concentrated to a point at which the product begins to precipitate from the solution. Acid cation exchangers, sulfonium salts, sulfuric acid halides, 2-halopyridinium salts, phosphonium salts and dicyclohexylcarbodiimide are considered as additional condensation agents in this reaction.

If Y denotes an alkoxy or aryloxy group in general formula V, the compounds are carboxylic acid esters. One operates in the presence or absence of special solvents at temperatures in the range from 20°C to the boiling point of the mixture. The reaction of roughly equimolar amounts of amine and ester is preferably run in polyphosphoric acid at 50°C to 200°C but can also be run in an inert solvent, like methylene chloride, benzene, toluene, chlorobenzene, best in the presence of somewhat more than one equivalent of a base, like sodium ethanolate or butyllithium or sodium hydride in dimethyl sulfoxide.

If Y denotes an alkylcarbonyloxy or arylcarbonyloxy group in general formula V, the compounds are anhydrides. Since anhydrides are generally more reactive than carboxylic acids or carboxylic acid esters, the reaction with amines of general formula IV can already be carried out at somewhat lower temperatures. One preferably operates in an inert solvent, like dichloromethane, diethyl ether, benzene, toluene at temperatures between room temperature and 60°C. The amine and the anhydride are then combined in roughly equal molar amounts, in which case an exothermic reaction generally occurs. Mild heating for a certain time is then carried out after decline of the exothermic reaction to complete the reaction.

If Y denotes a halide in general formula V, the compounds are carboxylic acid halides. This is primarily understood to mean acid chlorides and bromides. Since the acid halides are more reactive than the carboxylic acids, esters or anhydrides, it is generally necessary to cool the reaction mixture. One best operates at temperatures between -10°C and room temperature. One preferably proceeds so that, according to Schotten-Baumann, the acid chloride is slowly added dropwise during ice cooling to an aqueous solution of the amine of general formula IV, which still contains a base, like alkali hydroxides, sodium carbonate or pyridine, and then is allowed to stand for some time at room temperature. This reaction is possible not only in water, but also in organic solvents, like methylene chloride, ether, benzene or toluene. The amines can also be acylated almost quantitatively by carboxylic acid chlorides without acid-binding agents, in which the amine and the carboxylic acid chloride are boiled in inert solvents, like methylene chloride,

benzene or toluene to termination of gas development, which takes 1 to 24 hours. However, if an acid-binding agent, like triethylamine or pyridine is added in slight excess, the reaction already runs at temperatures between -10°C and room temperature.

Reduction of compounds of general formula VI is preferably carried out in a solvent or solvent mixture, like water and methanol, ethanol, glacial acetic acid, ethyl acetate or dimethylformamide with hydrogen in the presence of a catalyst, like Raney nickel, platinum or palladium/carbon with metals like iron, tin or zinc in the presence of an acid, with salts, like iron(II) sulfate, tin(II) chloride, sodium sulfide, sodium hydrogen sulfite or sodium dithionite or with hydrazine in the presence of Raney nickel at a temperature between 0 and 100°C , but preferably at room temperature. In this case the cyclized compounds of general formula I are generally formed immediately.

If desired, cyclization can be completed by heating after reduction preferably in a solvent or solvent mixture, like ethanol, isopropanol, glacial acetic acid, benzene, toluene, chlorobenzene, glycol, ethylene glycol dimethyl ether, sulfolane or dimethylformamide to temperatures between 50 and 220°C but preferably to the boiling point of the reaction mixture, optionally in the presence of a condensation agent, like phosphorus oxychloride, thionyl chloride, *p*-toluenesulfonic acid, hydrochloric acid, sulfuric acid, phosphoric acid, polyphosphoric acid or optionally also in the presence of a base like sodium hydroxide, sodium methylate or potassium *tert*-butylate. Cyclization, however, can also be conducted without a solvent and/or condensation agent.

The compounds of formula VI as well as their preparation are described in German patent application P (internal number 3088), which was filed on the same day as the present application.

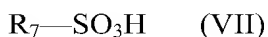
Compounds of general formula I can also be converted to other compounds of general formula I. This applies for

- a) alkylation of compounds of general formula I in which R_1 , R_2 or R_3 denotes a hydroxy or mercapto group, to the corresponding alkoxy or alkylthio compounds. These reactions are preferably run in a solvent, like acetone, ether, benzene, toluene or dimethylformamide at temperatures between -30°C and $+100^{\circ}\text{C}$, preferably at room temperature in the presence of a base, like potassium hydride and an alkylating agent, like alkyl halides or alkyl sulfates,
- b) for preparation of compounds of general formula I in which R_1 represents an alkylsulfinyl or alkylsulfonyl group, by subsequent oxidation of a compound in which R_1 is an alkylmercapto group. Oxidation is preferably run in a solvent or solvent mixture, for example, water, water/pyridine, acetone, glacial acetic acid, dilute sulfuric acid or trifluoroacetic acid, depending on the employed oxidizing agent, expediently at temperatures between -80°C and 100°C .
To produce an alkylsulfinyl compound of general formula I oxidation is expediently run with one equivalent of the employed oxidizing agent, for example, hydrogen peroxide and glacial acetic acid, trifluoroacetic acid or formic acid at 0 to 20°C or in acetone at 0

to 60°C with a peracid, like performic acid in glacial acetic acid or trifluoroacetic acid at 0 to 50°C or with m-chloroperbenzoic acid in methylene chloride or chloroform at -20 to 60°C, with sodium metaperiodate in aqueous methanol or ethanol at -15 to 25°C, with bromine in glacial acetic acid or aqueous acetic acid, with N-bromosuccinimide in ethanol, with tert-butyl hypochlorite in methanol at -80 to -30°C, with dichloriodobenzene in aqueous pyridine at 0 to 50°C, with nitric acid in glacial acetic acid at 0 to 20°C, with chromic acid in glacial acetic acid or in acetone at 0 to 20°C and with sulfuryl chloride in methylene chloride at -70°C, the obtained thioether-chlorine complex here is expediently hydrolyzed with aqueous ethanol.

To produce an alkylsulfonyl compound of general formula I the oxidation is expediently run with one or two or more equivalents of the employed oxidizing agent, for example, hydrogen peroxide and glacial acetic acid, trifluoroacetic acid or in formic acid at 20 to 100°C or in acetone at 0 to 60°C, with a peracid like performic acid or m-chloroperbenzoic acid in glacial acetic acid, trifluoroacetic acid, methylene chloride or chloroform at temperatures between 0 and 60°C, with nitric acid in glacial acetic acid at 0 to 20°C, with chromic acid or potassium permanganate in glacial acetic acid, water/sulfuric acid or in acetone at 0 to 20°C.

c) for preparation of compounds of general formula I in which R_1 represents an alkanesulfonyloxy, trifluoromethanesulfonyloxy, alkanesulfonylamino or trifluoromethanesulfonylamino group, by subsequent conversion of a compound in which R_1 represents a hydroxy group with a sulfonic acid of general formula VII



in which R_7 is an alkyl group, trifluoromethyl group, in the presence of a dehydrating and/or acid- or amine-activating agent, or with their reactive derivatives.

The reaction is expediently run in a solvent or solvent mixture, like methylene chloride, ether, tetrahydrofuran, dioxane or benzene, optionally in the presence of an acid-binding agent like sodium carbonate, triethylamine or pyridine, in which the last two can also simultaneously be used as solvents, in the presence of an agent that activates the acid or eliminates water, like thionyl chloride or phosphorus pentachloride, but preferably with a reactive derivative of a compound of general formula VII, for example, with its anhydride or halide, like methanesulfonic acid chloride or ethanesulfonic acid chloride, preferably at temperatures between 0 and 100°C, for example, at temperatures between room temperature and 50°C.

d) for preparation of compounds of general formula I in which R_1 represents a formyl group substituted with an amino, alkylamino or dialkylamino group, by subsequent conversion of a compound in which R_1 represents a carboxyl group, or a reactive derivative thereof, like for instance ester or acid chloride with an amine of the general formula VIII

[see source]

in which R_8 and R_9 , which can be the same or different, represent hydrogen atoms or alkyl groups, or with a reactive derivative thereof, if R_1 represents the carboxyl group. The reaction is expediently run in a solvent, like methylene chloride, ethanol, chloroform, carbon tetrachloride, ether, tetrahydrofuran, dioxane, benzene, toluene, acetonitrile or dimethylformamide, optionally in the presence of an agent that activates the acid or a dehydrating agent, for example, in the presence of ethyl chloroformate, thionyl chloride, phosphorus trichloride, phosphorus pentoxide, N,N' -dicyclohexylcarbodiimide/ N -hydroxysuccinimide, N,N' -carbonyldiimidazole or N,N' -thionyl diimidazole or triphenylphosphine/carbon tetrachloride, or an agent that activates the amino group, for example, phosphorus trichloride, and optionally in the presence of an inorganic base, like sodium carbonate or tertiary organic base, like triethylamine or pyridine, which can simultaneously serve as solvent, at a temperature between -25 and 250°C , preferably at temperatures between -10°C and the boiling point of the employed solvent, and during the conversion the water that forms can be separated by azeotropic distillation, for example, by heating with toluene on a water separator or by addition of a desiccant, like magnesium sulfate or a molecular sieve.

However, the conversion with particular advantage is run with a corresponding halide, for example, carboxylic acid chloride and a corresponding amine, in which this can simultaneously serve as solvent and at temperatures between 0 and 50°C .

e) saponification of the compounds of general formula I in which R_1 or R_4 denotes a cyano group, to compounds of general formula I, in which R_1 or R_4 denotes the aminocarbonyl group. One operates in the presence of an acid, like hydrochloric acid, sulfuric acid, phosphoric acid or trichloroacetic acid, or in the presence of a base, like sodium hydroxide or potassium hydroxide in an appropriate solvent, like water, methanol, water/methanol, water/ethanol, ethanol, water/isopropanol or water/dioxane at temperatures between room temperature and the boiling point of the reaction mixture, or in an inert solvent, like dichloromethane with addition of a phase transfer catalyst, like tetrabutylammonium hydrogen sulfate, with addition of hydrogen peroxide, in which one can operate at room temperature,

f) the reduction of compounds of general formula I in which one of the substituents R_1 , R_2 or R_3 denotes a nitro group, to compounds of general formula I, in which R_1 , R_2 or R_3 denotes an amino group. Hydrogenation is preferably run in a solvent, like water, ethanol, glacial acetic acid, ethyl acetate or dimethylformamide with hydrogen in the presence of a catalyst like Raney nickel, platinum or palladium/carbon, with metals like iron, tin or zinc in the presence of an acid, with salts like iron(II) sulfate, tin(II) chloride, sodium sulfide, sodium hydrogen sulfide or sodium dithionite, or with hydrazine in the presence of Raney nickel at temperatures between 0 and 250°C , but preferably at room temperature.

To produce drugs the substances of general formula I are mixed in known fashion with appropriate pharmaceutical vehicles, aromas, flavorings and dyes and formed, for example, as tablets or coated tablets or suspended or dissolved with addition of corresponding excipients in water or oil, such as, for example, olive oil.

The substances of general formula I and their salts can be administered in liquid or solid form enterally or parenterally. Water is preferably used as injection medium, which contains the usual additives in the injection solutions, like stabilizers, solubilizers or buffers.

Such additives include tartrate and citrate buffer, ethanol, sequestering agents (like ethylenediaminetetraacetic acid and its nontoxic salts) and high-molecular polymers (like liquid polyethylene oxide) for viscosity regulation. Solid vehicles include starch, lactose, mannitol, methylcellulose, talc, highly dispersed silicas, high-molecular fatty acids (like stearic acid), gelatin, agar-agar, calcium phosphate, magnesium stearate, animal fats and vegetable oils and solid high-molecular polymers (like polyethylene glycols). Preparations suitable for oral administration can contain, if desired, flavorings and sweeteners.

The compounds are ordinarily administered in amounts of 10 to 1500 mg per day referred to 75 kg body weight. Two to three times per day of 1 to 2 tablets with an active ingredient content of 5-500 mg is preferred. The tablets can also be retarded so that 1 to 2 tablets with 20-700 mg active ingredients can be administered only once a day. The active ingredient can also be administered by injection 1 to 8 times per day or by long-term infusion, in which amounts of 10 to 1000 mg per day are normally sufficient.

In addition to the compounds mentioned in the examples, the following are preferred according to the invention:

- 2-(4-(1,1-Dimethylethyl)phenyl)-5-chloro-1H-benzimidazole
- 2-(4-(1,1-Dimethylethyl)phenyl)-5-methyl-1H-benzimidazole
- 2-(4-(1,1-Dimethylethyl)phenyl)-5-nitro-1H-benzimidazole
- 2-(4-(1,1-Dimethylethyl)phenyl)-5-amino-1H-benzimidazole
- 2-(4-(1,1-Dimethylethyl)phenyl)-4-methyl-1H-benzimidazole
- 2-(4-(1,1-Dimethylethyl)phenyl)-5-trifluoromethyl-1H-benzimidazole
- 2-(4-(1,1-Dimethylethyl)phenyl)-5-ethoxy-1H-benzimidazole
- 2-(4-(1,1-Dimethylethyl)phenyl)-5,6-dimethyl-1H-benzimidazole
- 2-(4-(1,1-Dimethylethyl)phenyl)-4,6-dichloro-1H-benzimidazole
- 2-(4-(1,1-Dimethylethyl)phenyl)-5-allyloxy-1H-benzimidazole
- 2-(4-(1-Cyano-1-ethyl)phenyl)-5-(3-pyridinyloxy)-1H-benzimidazole
- 2-(4-(1-Cyano-1-ethyl)phenyl)-5-methoxy-1H-benzimidazole
- 2-(4-(1-Cyano-1-methylethyl)phenyl)-5-(3-pyridinyloxy)-1H-benzimidazole
- 2-(4-(1-Cyano-1-methylethyl)phenyl)-5-methoxy-1H-benzimidazole
- 2-(4-(1-Cyanocyclopentyl)phenyl)-5-(3-pyridinyloxy)-1H-benzimidazole
- 2-(4-(1-Cyanocyclopentyl)phenyl)-5-methoxy-1H-benzimidazole

Example 1

2-(4-(1,1-Dimethylethyl)phenyl)-5-(3-pyridinyloxy)-1H-benzimidazole

0.80 mg (2 mmol) 4-(1,1-dimethylethyl)-N-(2-nitro-4-(3-pyridinyloxy)phenyl)benzamide was hydrogenated in 100 mL ethanol in the presence of 0.2 g palladium on carbon (10%) at room temperature and normal pressure. After 135 mL hydrogen was absorbed, it was filtered, the solvent eliminated in vacuum, 35 mL glacial acetic acid added and heated under reflux for 6 hours. The solvent was eliminated under vacuum, digestion carried out with aqueous ammonia solution, the residue taken up in dichloromethane, treated with activated carbon, filtered by suction, the filtrate concentrated in vacuum to dryness and the residue crystallized from toluene. 193 mg of the title compound was obtained, which still had ½ mol toluene per mol of substance. Mp 72°C.

Example 2

2-(4-(1,1-Dimethylethyl)phenyl)-5-methoxy-1H-benzimidazole

A solution of 6.7 mL (34.5 mmol) 4-(1,1-dimethylethyl)benzoic acid chloride in 60 mL dichloromethane was added dropwise under ice cooling to a suspension of 3.2 g (18.0 mmol) 4-methoxy-2-aminoaniline and 7.3 mL (52.5 mmol) triethylamine in 200 mL dichloromethane. The solution was extracted with water, the organic phase separated, dried over sodium sulfate, filtered and the filtrate concentrated in vacuum to dryness. The remaining yellow oil was heated to boiling under reflux in 200 mL ethanol and 50 mL concentrated hydrochloric acid. After 48 hours the solvent was eliminated in vacuum, digestion carried out with aqueous ammonia solution and the residue extracted with dichloromethane. The solvent was eliminated in vacuum and the remaining greenish oil purified by column chromatography (silica gel 60, dichloromethane:methanolic ammonia solution = 98:2). Fractions of the desired compound were concentrated in vacuum and the residue crystallized from ethyl acetate. 2.5 g of the title compound was obtained (50% yield) with mp 176-178°C.

Claims

1. 2-Phenylbenzimidazoles of formula I,
[see source]
in which

R₁, R₂, R₃ can be the same or different and each can denote a hydrogen atom, an alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, trifluoromethyl, phenyl, halogen, nitro, amino, formyl, hydroxy, mercapto, cyano group, a hydroxy group substituted with an alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, benzyl, pyridinyl, alkylsulfonyl, trifluoromethylsulfonyl, alkyl-carbonyl, cyanoalkyl, hydroxyalkyl, dialkylaminoalkyl, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl or alkoxyalkyl group, an amino group substituted with one or two alkylsulfonyl, trifluoromethyl-

sulfonyl, alkylcarbonyl, formyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl or alkyl groups, a formyl group substituted with an alkyl, amino, alkylamino or dialkylamino group, a sulfonyl group substituted with an amino, alkylamino, piperidino, morpholino or thiomorpholino group, an alkylthio, alkylsulfinyl or alkylsulfonyl group, or in which two ortho substituents R_2 and R_3 form a five- or six-membered ring together with the C atoms to which they are bonded, but in which R_1 , R_2 and R_3 do not simultaneously denote a hydrogen atom,

R_4 denotes a methyl, cyano, aminocarbonyl or aminomethyl group,

R_5 denotes a hydrogen atom or an alkyl group,

R_6 denotes an alkyl or cycloalkyl group or

R_5 and R_6 denote a cycloalkyl ring together with the C atom to which they are bonded, their tautomers and their pharmacologically safe salts, as well as their optical isomers.

2. Compounds according to Claim 1 of general formula I in which

R_1 can denote a hydrogen atom, the nitro, amino, fluoro, chloro, bromo, dimethylamino, diethylamino, cyano, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, allyl, hydroxy, methoxy, ethoxy, propyloxy, allyloxy, trifluoromethyl, mercapto, methylthio, methylsulfinyl, methylsulfonyl, methylsulfonyloxy, cyanomethyloxy, benzyloxy, pyridinyloxy, ethoxycarbonylmethyloxy, hydroxymethyl, formylamino, acetylamino, methylsulfonylamino and the trifluoromethylsulfonylamino group,

R_2 denotes a hydrogen atom, the methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, tert-butyl, chloro, methyl, hydroxy or dimethylamino group,

R_3 denotes a hydrogen atom, the hydroxy or methoxy group,

R_4 denotes the methyl, cyano, aminocarbonyl or aminomethyl group,

R_5 denotes a hydrogen atom, a methyl or ethyl group,

R_6 denotes the methyl group, ethyl group or cyclopentyl group or

R_5 and R_6 denote the cyclopentyl group together with the C atom to which they are bonded.

3. Method for preparation of 2-phenylbenzimidazoles of formula I

[see source]

in which

R_1 , R_2 , R_3 can be the same or different and each can denote a hydrogen atom, an alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, trifluoromethyl, phenyl, halogen, nitro, amino, formyl, hydroxy, mercapto, cyano group, a hydroxy group substituted with an alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, benzyl, pyridinyl, alkylsulfonyl, trifluoromethylsulfonyl, alkylcarbonyl, cyanoalkyl, hydroxyalkyl, dialkylaminoalkyl, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl or alkoxyalkyl group, an amino group substituted with one or two alkylsulfonyl, trifluoromethylsulfonyl, alkylcarbonyl, formyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl or alkyl groups, a formyl group substituted with an alkyl, amino, alkylamino or dialkylamino group, a sulfonyl group substituted with an amino, alkylamino, piperidino, morpholino or thiomorpholino group, an alkylthio, alkylsulfinyl or alkylsulfonyl group, or in which two ortho substituents R_2 and R_3 form a five- or six-membered ring together with the C atoms to which they are bonded, but in which R_1 , R_2 and R_3 do not simultaneously denote a hydrogen atom,

R₄ denotes a methyl, cyano, aminocarbonyl or aminomethyl group,

R₅ denotes a hydrogen atom or an alkyl group,

R₆ denotes an alkyl or cycloalkyl group or

R₅ and R₆ denote a cycloalkyl ring together with the C atom to which they are bonded, their tautomers and their pharmacologically safe salts as well as their optical isomers, characterized by the fact that either

a) a compound of formula II

[see source]

in which R₁, R₂ and R₃ have the stated meaning is converted with a compound of formula III

[see source]

in which R₄, R₅ and R₆ have the stated meaning and X represents hydrogen, hydroxy, halogen, C₁-C₄ alkoxy or C₁-C₄ alkoxycarbonyloxy, optionally oxidized and then cyclized or

b) a compound of formula VI

[see source]

in which R₁ to R₆ have the stated meaning,

is reduced and cyclized according to known methods,

and then, if desired, compounds of formula I are converted to other compounds of formula I, the compounds converted to safe salts and the optical isomers isolated in the usual manner.

4. Drugs containing a compound according to Claim 1 or 2 in addition to the usual vehicles and excipients.

5. Use of compounds according to Claim 1 or 2 as inhibitors of erythrocyte aggregation.

- Blank page -